

МЕТЕОСПАЗМИЛ В КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Прянишникова А. С., Яковенко А. В.

Российский государственный медицинский университет, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье описана клиническая эффективность метеоспазмил в купировании абдоминального болевого синдрома и метеоризма при СРК и заболеваниях желудочно-кишечного тракта с вторичными моторными нарушениями толстой кишки.

Ключевые слова: абдоминальный болевой синдром, метеоризм, толстая кишка.

SUMMARY

This article describes meteospazmil clinical effectiveness in problem of abdominal pain syndrome and flatulence reduction at IBS and gastrointestinal diseases that are attended with secondary colon motor disorders.

Keywords: abdominal pain syndrome, flatulence, colon.

В соответствии с Римским консенсусом II — III к функциональным заболеваниям кишечника, при которых не обнаруживаются структурные изменения в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), относятся синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный метеоризм, функциональный запор и функциональная диарея. СРК из вышеуказанных функциональных заболеваний является наиболее значимым и проявляется комплексом моторно-секреторных расстройств при отсутствии органической патологии в кишечнике [9; 10]. Основными факторами патогенеза СРК являются: расстройства моторики кишечника, висцеральная гиперчувствительность, снижение толерантности к пищевым веществам, наследственная предрасположенность, предшествующие острые кишечные инфекции и психосоциальные расстройства [7]. В последние 15–20 лет благодаря проведению многочисленных патофизиологических исследований было показано, что дискинезия толстой кишки не является специфическим патофизиологическим маркером СРК и может встречаться при широком спектре органических заболеваний [11]. Среди пациентов гастроэнтерологического профиля у 50–70% имеются симптомы, свидетельствующие о нарушении моторной функции кишечника. Практически все органические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит и др.), а также многие заболевания других органов

и систем, при которых отмечаются поражения нервно-мышечного аппарата или наблюдается гормональный дисбаланс, также сопровождаются нарушением моторной активности пищеварительного тракта. Наличие свойственных СРК нарушений функций кишечника и клинических симптомов при многих заболеваниях ЖКТ позволило ранее ряду авторов высказать предположение о существовании синдрома перекреста между ними. Клинические проявления, обусловленные моторными нарушениями кишечника, однотипны независимо от наличия или отсутствия структурных нарушений в нем и представлены абдоминальным болевым синдромом, метеоризмом, запором и диареей [9]. Абдоминальный болевой синдром висцерального типа различной степени выраженности, как правило, является ведущим как в клинике СРК, так и органических заболеваний кишечника [5]. Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов, воздействующих на болевые рецепторы мышечной и серозной оболочек полых органов желудочно-кишечного тракта. Основным импульсом для возникновения висцеральной боли является повышение давления в полном органе и растяжение его стенки; реже — растяжение капсулы паренхиматозных органов, натяжение брыжейки и сосудистые нарушения.

Одним из наиболее частых функциональных нарушений кишечника, в том числе и при наличии органической патологии органов пищеварения, яв-

ляется гиперкинетическая дискинезия, включающая повышение тонуса и/или перистальтической активности гладкой мускулатуры кишечника. При спастической дискинезии любого отдела пищеварительного тракта наблюдается повышение внутрипросветного давления и нарушение продвижения содержимого по полному органу, что создает предпосылки для возникновения боли, метеоризма и нарушения стула. При этом скорость нарастания давления в органе пропорциональна интенсивности болевого синдрома.

Моторная функция желудочно-кишечного тракта определяется активностью гладкомышечных клеток, которая находится в прямой пропорциональной зависимости от концентрации в них цитозольного Ca^{++} . Ионы кальция благодаря активации внутриклеточных биоэнергетических процессов (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.) способствуют соединению нитей актина и миозина и обеспечивают сокращение мышечного волокна. Необходимым условием для сокращения мышечного волокна является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и обеспечивает энергией процесс соединения актина с миозином. Транспорт ионов кальция в клетке осуществляется через специальные так называемые кальциевые, или медленные, каналы. В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов, которые различаются по биофизическим свойствам, их локализации в тканях и содержанию дискретных рецепторов для различных групп лекарственных препаратов — блокаторов кальциевых каналов.

В регуляции транспорта ионов кальция участвует ряд нейрогенных медиаторов: ацетилхолин, катехоламины (норадреналин), серотонин, холе-

цистокинин, мотилин и др. Сокращение мышечного волокна стимулируется активацией вагуса, а его релаксация опосредуется медиатором симпатической нервной системы — норадреналином. Эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двоякую роль в сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта. Выделяют несколько подтипов серотониновых рецепторов (5-MT_{1-4}), однако наиболее изучены 5-MT_3 и 5-MT_4 . Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. При связывании μ - и δ - опиодных рецепторов, а также 5-MT_4 -серотониновых рецепторов миоцитов происходит усиление, а при стимуляции κ -опиодных и 5MT_3 -серотониновых рецепторов — замедление моторики пищеварительного тракта. В то же время точные механизмы действия серотонина на мышечные волокна желудочно-кишечного тракта не установлены. Имеются предположения о вовлечении в эти процессы ацетилхолина. Тахикинины (три типа пептидов: субстанция Р, нейрокинин А и В), связываясь с соответствующими рецепторами миоцитов, повышают их моторную активность не только в результате прямой активации, но и вследствие выделения ацетилхолина.

Для купирования абдоминального болевого и диспепсического синдрома в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта традиционно используются релаксанты гладкой мускулатуры, которые включают несколько групп препаратов:

1. Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики): холинолитические средства.

Таблица 1

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ МЫШЕЧНЫХ РЕЛАКСАНТОВ	
Этапы сокращения мышечного волокна	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна (точки приложения)
1. Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	1. М-холиноблокаторы: атропин, метацин, платифиллин, гастроцепин и др.
2. Открытие Na^+ -каналов и поступление Na^+ в клетку	2. Блокаторы Na^+ -каналов: мебеверин
3. Открытие Ca^{++} -каналов и поступление Ca^{++} в клетку из внеклеточного пространства. Мобилизация и поступление Ca^{++} из внутриклеточных депо в цитоплазму и выход K^+ из клетки (начало реполяризации)	3. Блокаторы кальциевых каналов: пинавериум бромид. Отилония бромид. Мebbeверин предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна
4. Активация фосфодиэстеразы, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения мышечного волокна	4. Блокаторы фосфодиэстеразы: альверин (компонент метеоспазмина), дротаверин, папаверин и др.
5. Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	5. Агонисты 5MT_3 -рецепторов. Антагонисты 5MT_4 -рецепторов.
6. Регуляция мышечного сокращения с участием опиоидных рецепторов	6. Блокаторы μ - и δ - и активаторы κ -рецепторов (тримбутин).

2. Препараты, воздействующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики): блокаторы натриевых каналов; блокаторы кальциевых каналов; донаторы оксида азота (нитраты); ингибиторы фосфодиэстеразы (производные изохинолина).

Этапы сокращения мышечного волокна и точки приложения мышечных релаксантов представлены в табл. 1.

Лечебный эффект спазмолитиков основан на снижении сократительной активности гладких мышц. Релаксация устраняет спазм, снижает тонус стенки полого органа, уменьшает внутрипросветное давление и восстанавливает пассаж [13; 15]. Однако механизм абдоминальной боли сложен и связан не только с нарушениями моторики кишки (спастические сокращения гладких мышц), но и с гиперчувствительностью энтеральных рецепторов, отвечающих за восприятие боли (висцеральная гиперчувствительность). Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) — это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. ВГЧ рассматривается в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли при СРК [9; 14].

Абдоминальные боли часто ассоциируются с метеоризмом, который наблюдается примерно у 85% больных с заболеваниями органов пищеварения. В норме в тонкой и толстой кишке содержится менее 200 мл газа, при этом его количество после еды не увеличивается. Такое же количество газа выявляется и у больных, предъявляющих жалобы на вздутие живота. В течение суток через прямую кишку выделяется от 470 до 1490 мл (в среднем 705 мл) газа за 8–20 (в среднем 13,6) пассажей [12]. Основными источниками гастроинтестинального газа являются: заглатывание атмосферного воздуха; продукция газа в просвете пищеварительных органов (CO_2 — в результате химической реакции HCl и органических кислот с бикарбонатами пищеварительных желез, H_2 и CH_4 — продукты метаболизма кишечной микрофлоры); диффузия газа между просветом полых органов пищеварительного тракта и сосудами слизистой оболочки по градиенту давления.

Причины избыточного содержания газа в желудочно-кишечном тракте многочисленны [1; 12]. К увеличению содержания газа может приводить повышенное количество заглатываемого воздуха и нарушение его срыгивания, что наблюдается при употреблении газированных напитков, грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, горизонтальном положении после еды, использовании жевательной резинки. Гиперпродукция газа может наблюдаться

при избыточной секреции HCl , наличии в составе пищи большого количества кислот, а также вследствие избыточного бактериального роста в тонкой и толстой кишке. Другой причиной повышения содержания газа является нарушение диффузии газа между просветом и кровеносными сосудами при наличии патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и сосудистых нарушениях (изменения сосудистой стенки, нарушения микроциркуляции, повышение давления в сосудах, например, портальная гипертензия). Еще одной часто встречаемой причиной метеоризма является наличие функциональных (нарушение моторной функции желудка и кишечника) или органических препятствий для отхождения газов.

При абдоминальном болевом синдроме, в патогенезе которого имеет значение сочетание спастической дискинезии и метеоризма, обращает на себя внимание использование препарата метеоспазмил, в одной капсуле которого содержится 60 мг альверина цитрата и 300 мг симетикона. Механизм действия альверина состоит из нескольких этапов: препятствует поступлению в мышечную клетку Ca^{++} из внеклеточного пространства за счет блокады потенциалзависимых кальциевых каналов; устраняет высвобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо и блокирует нейрорецепторы рецепторозависимых каналов; обладает прямым релаксирующим действием (благодаря ингибированию фосфодиэстеразы). Альверин не только надежно купирует спастические эффекты гладкой мускулатуры кишки, но и влияет на передачу нервных импульсов к периферическим и центральным нервным центрам по афферентным нервным волокнам. Таким образом, альверин уменьшает болевую чувствительность, регулирует кишечный моторный ответ на воздействие боли.

Второй компонент препарата — симетикон — смесь полимера диметсилоксана с диоксидом кремния. Он не растворим в воде, быстро распространяется по разделу сред жидкость — газ в виде слоя и вытесняет пенообразователи из поверхностного слоя пленки. При этом происходит слияние газовых пузырьков и их осаждение, то есть разрушение пены, что приводит к уменьшению ее общего объема, восстановлению естественной абсорбции газов через кишечную стенку, снижению внутриполостного давления и ускорению транзита по кишке.

Эффективность применения метеоспазмил при СРК подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [1–4] и в меньшей степени исследована при вторичных моторных нарушениях кишки.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность метеоспазмила в купировании абдоминального болевого синдрома и метеоризма при СРК и заболеваниях желудочно-кишечного тракта с вторичными моторными нарушениями толстой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После подписания информированного согласия в исследование был включен 41 больной (28 женщин и 14 мужчин), в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст — 41,3 года).

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие у больных клинических симптомов, свойственных СРК.
3. Критерии исключения пациентов из исследования:
 - а) беременность или период кормления у женщин;
 - б) наличие онкологических заболеваний, а также патологии ЖКТ, требующей хирургического лечения;
 - в) перенесенные в анамнезе операции на брюшной полости, за исключением аппендэктомии;
 - г) наличие болезни Крона, язвенного колита или другого заболевания органов пищеварения в фазе обострения, а также декомпенсированных заболеваний других органов и систем, препятствующих достоверной оценке эффективности препарата.

По нозологическому принципу пациенты были рандомизированы в две группы. В первую вошли 20 пациентов с СРК. Во вторую группу включен 21 пациент со спастической (гиперкинетической) дискинезией толстой кишки при различных заболеваниях органов пищеварения: из них 6 пациентов — с язвенной болезнью, у которых при эндоскопическом исследовании выявлялись рубцовые

изменения луковицы двенадцатиперстной кишки; 5 — с дивертикулярной болезнью толстой кишки без дивертикулита и 10 пациентов — с гепатобилиарной патологией.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными тестами обследуемым пациентам проводилось целенаправленное исследование толстой кишки (ирригоскопия, колоноскопия и рентгенологическое исследование транзита бария по тонкой и толстой кишке). Пациентам обеих групп было рекомендовано соблюдение диеты в соответствии с основным заболеванием.

Все пациенты с первого дня лечения получали метеоспазмил по 1 таблетке 3 раза в день за 20 минут до еды на протяжении 2 недель.

При изучении клинической эффективности метеоспазмила оценивали степень выраженности симптомов с помощью балльной системы. Выраженность симптома считалась: легкой (1 балл) — если он не нарушал активности больного и не требовал приема лекарств; средней степени (2 балла) — симптом не нарушал активность больного, но требовал «самопомощи» (прием лекарств, изменение ритма приема и качества пищи и др.); тяжелой степени (3 балла) — симптом нарушал активность больного, и для его купирования требовалась врачебная помощь. Выраженность симптомов оценивали до начала лечения, через 2 недели лечения и через неделю после окончания лечения.

При оценке эффективности лечения выделяли: хороший результат — полное прекращение симптомов и сохранение ремиссии не менее недели после окончания лечения; удовлетворительный результат — уменьшение выраженности симптомов на 1 балл; неудовлетворительный результат — симптомы без существенной динамики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения у всех включенных в исследование пациентов имели место болевой синдром и метеоризм различной степени выраженности, которые

Таблица 2

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ К ОКОНЧАНИЮ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ МЕТЕОСПАЗМИЛОМ						
Симптом	До лечения (n = 56)			Окончание лечения (n = 54)		
	n	%	выраженность в баллах	n	%	выраженность в баллах
Боли	41	100	2,6 ± 0,3	7	17,1	1,1 ± 0,1*
Диарея	15	36,6	2,3 ± 0,4	4	7,4	1,2 ± 0,3*
Запоры	26	63,4	2,5 ± 0,2	6	14,6	1,3 ± 0,2*
Метеоризм	41	100	2,4 ± 0,2	5	12,2	1,1 ± 0,1*

* — $p < 0,05$.

Таблица 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТЕОСПАЗМИЛОМ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ						
	Результат терапии					
	хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
СРК (N = 20)	17	85	2	10	1	5
Спастическая дискинезия толстой кишки (вторичная) (N = 21)	16	76,1	4	19,1	1	4,8
Всего (N = 41)	33	80,4	6	14,6	2	4,8

суммарно составили $2,6 \pm 0,25$ и $2,4 \pm 0,2$ балла соответственно. У 26 (63,4%) больных боли ассоциировались с запорами, а у 15 (36,6%) — с диареей. После 2-недельной терапии метеоспазмиллом у большинства больных отмечена положительная динамика. Болевой синдром полностью купировался у 82,9% больных и сохранялся только у 7 (17,1%), при этом степень выраженности его значительно уменьшилась (с $2,6 \pm 0,25$ до $1,1 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$), что не требовало дальнейшего применения препарата. Явления метеоризма полностью купировались у 36 (87,8%) больных, у остальных 5 пациентов значительно уменьшилась его выраженность — с $2,4 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,1$ балла. Нормализация стула отмечена у 77,8% больных. У остальных больных как с запорами и, так и с диареей выраженность нарушения стула снизилась более чем на 1 балл (табл. 2).

Общая оценка эффективности курсового лечения метеоспазмиллом проводилась через неделю после окончания терапии (табл. 3).

Хороший и удовлетворительный результат курсового лечения метеоспазмиллом получен у подавляющего большинства (95%) включенных в исследование больных обеих групп. Неудовлетворительный результат лечения отмечен у 2 (4,8%) больных. Следует отметить хорошую переносимость и безопасность препарата. Побочных эффектов во время курса лечения не было отмечено. Гематологические и биохимические показатели крови сохранялись в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При функциональных и органических заболеваниях кишечника основная роль отводится симптоматической терапии, направленной в первую очередь на восстановление моторной функции кишечника и связанной с ней симптомов: абдоминальной боли, нарушения стула и метеоризма. В купировании данных симптомов традиционно используются спазмолитики, включая метеоспазмил. Большинство публикаций посвящено эффективности метеоспаз-

мила при СРК и в меньшей степени — при нарушениях функции кишечника у больных с заболеваниями органов пищеварения [1–3]. В связи с этим проведенное нами исследование эффективности метеоспазмилла в купировании болевого синдрома и диспепсических расстройств как при СРК, так и при органической патологии ЖКТ является актуальным.

Цитрат альверина (метеоспазмил) уже более двух десятилетий применяется при лечении СРК. Механизм действия цитрата альверина был продемонстрирован на подопытных животных: препарат купировал стимулированные инъекцией ацетилхолина сокращения подвздошной и тощей кишки после холинергической стимуляции, а также оказался способностью изменять нервную регуляцию перистальтики кишечника за счет торможения реакций возбуждения и торможения, вызванной афферентной парасимпатической стимуляцией [6].

Как показали клинические исследования, эффективность метеоспазмилла при лечении СРК с запорами и диареей была сопоставима с результатами лечения мебеверином и достоверно выше, чем у тримебутина [15]. Отличный и хороший эффект при приеме метеоспазмилла был достигнут у 90% больных с СРК с преобладанием абдоминальной боли и метеоризма, а также у 54% больных с СРК с преобладанием запора и у 83% больных с преобладанием диареи [3]. Проведенные нами исследования также показали высокую эффективность двухнедельного приема метеоспазмилла по 1 таблетке 3 раза в день в купировании болевого синдрома и диспепсических расстройств как при СРК, так и при органических заболеваниях органов пищеварения: язвенной болезни, патологии гепатобилиарной системы, дивертикулярной болезни, сопровождающихся спастической дискинезией толстой кишки. Хороший и удовлетворительный эффект лечения получен нами у 95% больных, включенных в исследование, при этом у 95% больных СРК и у 94,2% больных

с вторичными моторными нарушениями при заболеваниях ЖКТ. Нормализация стула отмечена у 77,8% больных как с диареей, так и с запорами.

Для функциональных заболеваний, помимо моторных, характерны и сенсорные отклонения, к которым относят висцеральную гиперчувствительность (гипералгезию — боль, возникающую под воздействием мелких повреждающих стимулов, и аллодинию — боль, возникающую под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности). Полагают, что ведущую роль в развитии гипералгезии играет серотонин. При повышении внутрипросветного давления в кишке энтерохромаффинные клетки выделяют серотонин, который, активизируя 5HT₃-рецепторы, локализующиеся на первичных афферентных нейронах, вызывает появление периферических восходящих сенсорных импульсов. Сенсорные импульсы в коре головного мозга формируют различные ощущения, в том числе и болевые [6; 8]. В связи с этим перспективным направлением в лечении СРК является применение препаратов, воздействующих на 5HT₃- и 5HT₄-серотониновые рецепторы. Исследование с помощью баллонно-дилатационного теста показали, что при применении метеоспазмила порог болевой чувствительности повышался у 95% больных СРК, а у 22% из них достигал нормальных величин [3]. Снижение висцеральной чувствительности у больных СРК, применявших метеоспазмил, связывают с влиянием этого препарата на 5HT₃- или 5HT_{1A}-рецепторы, локализующиеся в желудочно-кишечном тракте. Вероятно, хорошие результаты купирования абдоминального болевого синдрома (82,9% больных) в нашем исследовании могут быть обусловлены влиянием этого препарата не только на моторную функцию кишки, но и на висцеральную чувствительность.

В состав метеоспазмила, помимо цитрата альверина, входит симетикон, что определяет преимущества

использования этого препарата при функциональных расстройствах кишечника, сопровождающихся метеоризмом. Наличие в просвете полого органа жидкого содержимого с высоким поверхностным натяжением и избыточного количества газов приводит к образованию большого количества пузырьков газа («пены»), что приводит к значительному растяжению органа, повышению внутрипросветного давления и формированию болевого абдоминального синдрома. Исследования показали, что количество газа у больных с СРК не отличается от такового у здоровых людей, однако транзит его по кишечнику резко замедлен. И даже незначительное увеличение объема кишечного газа может вызвать при СРК дискомфорт или абдоминальную боль [12]. Сочетание спазмолитического эффекта и адсорбции газа в просвете кишки позволяет метеоспазмилу восстанавливать функциональную активность кишки как у больных СРК, так и при вторичных моторных нарушениях, что было подтверждено и нашим исследованием. Так, явления метеоризма купировались у 87,8% больных, а у 12,2% пациентов значительно уменьшилась его выраженность — с $2,4 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,1$ балла через неделю после окончания курсового лечения метеоспазмилем.

Практически во всех исследованиях доказана хорошая переносимость и безопасность метеоспазмила [1–4]. В редких случаях сообщалось о кожных реакциях.

Результаты нашего исследования подтверждают хороший терапевтический эффект и безопасность метеоспазмила при лечении больных с моторными нарушениями кишки как первичного (СРК) так и вторичного генеза, проявляющимися абдоминальными болями и метеоризмом, и позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике как в курсовом лечении, так и в качестве симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова Л. И. Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмилем//Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 3. — С. 28–33.
2. Лоранская И. Д. Синдром раздраженного кишечника — вопросы диагностики и эффективности лечения//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 1. — С. 1–6.
3. Марчук П. А., Головенко О. В., Михайлова Т. Л. и др. Динамика клинических симптомов и показателей висцеральной чувствительности у больных синдромом раздраженного кишечника метеоспазмилем//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 1. — С. 25–29.
4. Минушкин О. Н. Метеоспазмил и его место в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2001. — № 1. — С. 34–36.
5. Яковенко Э. П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии//Клин. фармакол. и тер. — 2002. — № 4. — С. 1–4.
6. Bouvier M., Grimaud J. C., Alysique A. et al. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit//Gastroenterol. Clin. Biol. — 1992. — Vol. 16, № 4. — P. 334–338.
7. Francis Carol Y., Whorwell P. J. The irritable bowel syndrome//Postgrad. Med. J. — 1997. — Vol. 73. — P. 1–7.
8. Coelho A. M., Jacob L., Fioramonti J. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT_{1A} receptor subtype//J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, № 10. — P. 1419–1426.
9. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process//Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
10. Ferguson A., Sircus W., Eastwood M. Frequency of 'functional' gastrointestinal disorders//Lancet. — 1977. — Vol. 2. — P. 613–614.
11. Knowles J. B., Drossman D. A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment//Evidence based gastroenterology and hepatology/Eds. J. McDonald, A. Burnoughs, B. Hagan. — London: BMG Books, 1999. — P. 907–912.
12. Lasser R. B., Bond J. H., Levitt M. D. The role of intestinal gas in functional abdominal pain//N. Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 524.
13. Poynard T., Naveau S., Mozy B. et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 8. — P. 499–510.
14. Tompson W. G. et al. Functional bowel disease and functional abdominal pain//Gastroenterol. Intern. — 1992. — Vol. 5X2. — P. 75–91.
15. Tudor G. J. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome//Br. J. Clin. Pract. — 1986. — Vol. 40. — P. 276–278.